

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fixaprost 50 microgram/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 50 microgram latanoprost en timololmaleaat overeenkomend met 5 mg timolol. Eén druppel bevat ongeveer 1,5 microgram latanoprost en 0,15 mg timolol.

Hulpstof met bekend effect:

1 ml oogdruppeloplossing bevat 50 mg macrogolglycerolhydroxystearaat (polyoxyl gehydrogeneerde ricinusolie).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik.
Lichtgele en opalescente oplossing, praktisch vrij van deeltjes.
pH: 5,7 - 6,2
Osmolaliteit: 300-340 mosmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Fixaprost is geïndiceerd bij volwassenen (inclusief ouderen) voor de reductie van de intraoculaire druk (IOD) bij patiënten met open-kamerhoekglaucoom en oculaire hypertensie die onvoldoende reageren op lokale bètablokkers of prostaglandine-analogen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen (inclusief ouderen)

De aanbevolen behandeling is eenmaal daags een druppel in het aangedane oog/de aangedane ogen. Als een dosis is overgeslagen, moet de behandeling worden voortgezet met de volgende dosis zoals gebruikelijk. De dosering mag niet hoger zijn dan dagelijks een druppel in het aangedane oog/de aangedane ogen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Fixaprost bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Oculair gebruik.

Zoals bij alle oogdruppels moet men, om een eventuele systemische absorptie te beperken, de

traanbuis gedurende twee minuten dichtdrukken ter hoogte van de mediale ooghoek (occlusie van de traanpunt). Dit moet onmiddellijk gebeuren na de instillatie van elke druppel.

Contactlenzen dienen voor de instillatie van de oogdruppels uitgenomen te worden en mogen na 15 minuten opnieuw ingezet worden.

Bij gebruik van meer dan een lokaal oftalmologisch geneesmiddel, moeten de geneesmiddelen met een interval van minstens vijf minuten worden toegediend.

Een verpakking voor éénmalig gebruik bevat voldoende oogdruppeloplossing om beide ogen te behandelen.

Enkel voor éénmalig gebruik.

Dit geneesmiddel is een steriele oplossing zonder conserveermiddelen. De oplossing uit een individuele verpakking voor éénmalig gebruik moet direct aangebracht worden in het aangedane oog/de aangedane ogen.

Omdat de steriliteit niet behouden kan blijven na opening, moet de overblijvende inhoud van een verpakking voor éénmalig gebruik direct na de toediening weggegooid worden.

Patiënten moeten geïnstrueerd worden:

- om contact tussen de punt van de verpakking en de oogleden te vermijden,
- om de oogdruppeloplossing direct na de eerste opening te gebruiken en de verpakking voor éénmalig gebruik hierna weg te gooien,
- om de ongeopende verpakkingen voor éénmalig gebruik in het sachet te bewaren.

4.3 Contra-indicaties

Fixaprost is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- Reactieve luchtwegaandoening met inbegrip van bronchiale astma of een voorgeschiedenis van bronchiale astma, ernstige chronische obstructieve longaandoening.
- Sinusbradycardie, sick sinus-syndroom, sino-atriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok die niet onder controle is met een pacemaker, manifest hartfalen, cardiogene shock.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Systemische effecten

Evenals andere lokaal toegediende oogheelkundige stoffen, wordt Fixaprost systemisch opgenomen. Ten gevolge van het bèta-adrenerge bestanddeel timolol kunnen hetzelfde soort cardiovasculaire, pulmonale en andere bijwerkingen optreden als die zijn waargenomen bij systemische bèta-adrenerge blokkers. De incidentie van systemische bijwerkingen na lokale oogheelkundige toediening is lager dan bij systemische toediening. Zie rubriek 4.2 voor een vermindering van de systemische opname.

Hartaandoeningen

Bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (bijvoorbeeld coronaire hartziekte, Prinzmetal-angina pectoris en hartfalen) en hypotensie moet de behandeling met bètablokkers nauwkeurig worden beoordeeld en moet de behandeling met andere werkzame bestanddelen worden overwogen. Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen dienen onder observatie te staan voor tekenen van verslechtering van deze aandoeningen en voor bijwerkingen.

Vanwege het negatieve effect op de geleidingstijd dienen bètablokkers alleen met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met eerstegraads hartblok.

Cardiale reacties en, in zeldzame gevallen, dood geassocieerd met hartfalen werden gemeld na toediening van timolol.

Bloedvataandoeningen

Patiënten met ernstige verstoring/stoornissen van de perifere bloedsomloop (d.w.z. ernstige vormen van de ziekte van Raynaud of het syndroom van Raynaud) dienen met voorzichtigheid te worden behandeld.

Ademhalingsstelselaandoeningen

Reacties van de luchtwegen, met inbegrip van dood door bronchospasmen bij patiënten met astma zijn waargenomen na toediening van bepaalde oogheelkundige bètablokkers. Fixaprost dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met lichte/matige chronische obstructieve longziekte (COPD) en mag alleen worden gebruikt als de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

Hypoglykemie/diabetes

Bètablokkers dienen met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten die gevoelig zijn voor spontane hypoglykemie of bij patiënten met instabiele diabetes, aangezien bètablokkers de tekenen en symptomen van acute hypoglykemie kunnen maskeren.

Hyperthyroïdie

Bètablokkers kunnen ook de tekenen van hyperthyroïdie maskeren.

Aandoeningen van het hoornvlies

Oogheelkundige bètablokkers kunnen tot droge ogen leiden. Patiënten met een aandoening van het hoornvlies dienen met voorzichtigheid te worden behandeld.

Andere bètablokkers

Het effect op de intra-oculaire druk of de bekende effecten van systemische bèta-blokkade kunnen versterkt zijn wanneer timolol toegediend wordt aan patiënten die al behandeld worden met een systemische bètablokker. De respons van deze patiënten dient nauwlettend in de gaten gehouden te worden.

Gelijktijdige behandelingen

Timolol kan interacties geven met andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Andere prostaglandine-analogen

Gelijktijdig gebruik van twee of meer prostaglandinen, prostaglandine-analogen of prostaglandine-derivaten wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Anafylactische reacties

Tijdens de therapie met bètablokkers kunnen patiënten met een voorgeschiedenis van atopie of een voorgeschiedenis van ernstige anafylactische reactie op een verscheidenheid aan allergenen, sterker reageren op herhaalde blootstelling aan dergelijke allergenen en ongevoelig voor de gebruikelijke doses adrenaline die gebruikt worden om anafylactische reacties te behandelen.

Loslating van de choroïdea

Het loslaten van het vaatvlies na filtratieprocedures is waargenomen bij de toediening van geneesmiddelen die de aanmaak van kamerwater onderdrukken (bijvoorbeeld timolol, acetazolamide).

Anesthesie tijdens chirurgische ingrepen

Bètablokkerende oogheelkundige preparaten kunnen de effecten van een systemische bèta-agonist, bijvoorbeeld adrenaline, blokkeren. De anesthesist dient ervan op de hoogte te worden gebracht wanneer de patiënt timolol krijgt.

Veranderingen in irispigmentatie

Latanoprost kan de kleur van het oog geleidelijk veranderen door de hoeveelheid bruin pigment in de iris te vergroten. Evenals bij latanoprost oogdruppels, is een verhoogde irispigmentatie waargenomen (op basis van foto's) bij 16-20% van alle patiënten die gedurende een jaar met het gecombineerde latanoprost/timolol referentieproduct met conserveermiddel zijn behandeld. Dit effect is voornamelijk waargenomen bij patiënten met irissen met een gemengde kleur, zoals groen-bruin, geel-bruin of blauw/grijs-bruin, en is het gevolg van een verhoogd melaninegehalte in de stromale melanocyten van de iris. Typisch is dat de bruine pigmentatie rond de pupil zich concentrisch naar de periferie van de aangedane ogen uitbreidt, maar de gehele iris of delen ervan kunnen bruiner worden. Bij patiënten met

homogene blauwe, grijze, groene of bruine ogen is de verandering gedurende twee jaar behandeling met latanoprost in klinische studies slechts zelden waargenomen.

De verandering van de kleur van de iris treedt geleidelijk op en kan gedurende enkele maanden tot jaren onopgemerkt blijven, en wordt niet in verband gebracht met symptomen of pathologische veranderingen.

Een verdere toename van de bruine irisverkleuring is niet waargenomen na het stopzetten van de behandeling, maar de bereikte kleurverandering kan blijvend zijn.

Naevi en vlekjes van de iris worden niet beïnvloed door de behandeling.

Accumulatie van pigment in het trabeculaire netwerk of elders in de voorste oogkamer is niet waargenomen, maar patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd en, afhankelijk van de klinische omstandigheden, kan de behandeling worden gestopt wanneer een versterkte irispigmentatie optreedt.

Voordat de behandeling wordt ingesteld dienen patiënten te worden geïnformeerd omtrent de mogelijkheid van een verandering van de kleur van het oog. Enkelzijdige behandeling kan resulteren in permanente heterochromie.

Veranderingen van het ooglid en de wimpers

Verdonkering van de huid van de oogleden, die reversibel kan zijn, is gemeld bij gebruik van latanoprost.

Latanoprost kan de wimpers en het donshaar in het behandelde oog geleidelijk veranderen; deze veranderingen omvatten een toegenomen lengte, dikte, pigmentatie en aantal wimpers of haren, en groei van wimpers in een verkeerde richting. Veranderingen in de wimpers zijn reversibel bij stopzetting van de behandeling.

Glaucoom

Er is geen aantoonbare ervaring met latanoprost bij inflammatoire, neovasculaire of chronische gesloten-kamerhoekglaucoom, open-kamerhoekglaucoom bij pseudofake patiënten en bij pigmentair glaucoom. Latanoprost heeft weinig of geen effect op de pupil, maar er is geen aantoonbare ervaring bij acute aanvallen van gesloten-kamerhoekglaucoom. Er wordt daarom aangeraden Fixaprost met voorzichtigheid te gebruiken bij deze aandoeningen totdat meer ervaring is verkregen.

Herpetische keratitis

Latanoprost dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van herpetische keratitis en dient te worden vermeden in het geval van actieve herpes simplex gerelateerde keratitis en bij patiënten met een voorgeschiedenis van terugkerende herpetische keratitis die specifiek geassocieerd is met prostaglandine-analogen.

Macula-oedeem

Macula-oedeem, inclusief cystoïd macula-oedeem, is tijdens de behandeling met latanoprost waargenomen. Deze waarnemingen zijn voornamelijk gedaan bij afake of pseudofake patiënten met een gescheurde achterste kapselzak, of bij patiënten met bekende risicofactoren voor macula-oedeem. Fixaprost dient met voorzichtigheid bij deze patiënten te worden toegepast.

Hulpstoffen

Fixaprost bevat macrogolglycerolhydroxystearaat (polyoxyl gehydrogeneerde ricinusolie) dat huidreacties kan veroorzaken. Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar over de veiligheid op lange termijn van deze hulpstof.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen specifieke geneesmiddelinteractiestudies met Fixaprost uitgevoerd.

Er zijn paradoxale verhogingen van de intraoculaire druk gemeld na de gelijktijdige toediening van twee prostaglandine-analoga in het oog. Daarom wordt het gebruik van twee of meer prostaglandinen, prostaglandine-analoga of prostaglandinederivaten niet aanbevolen.

Er zijn additieve effecten mogelijk die kunnen resulteren in hypotensie en/of duidelijke bradycardie wanneer oogheelkundige bètablokkeroplossing gelijktijdig wordt toegediend met orale calcium-

kanaalblockers, bèta-adrenerge blokkers, antiaritmica (waaronder amiodaron), digitalisglycosiden, parasymphicomimetica of guanethidine.

Versterkte systemische bèta-blokkade (bijvoorbeeld lagere hartslag, depressie) zijn gemeld tijdens een combinatiebehandeling van CYP2D6-remmers (bijvoorbeeld quinidine, fluoxetine, paroxetine) met timolol.

Het effect op de intraoculaire druk of de bekende effecten van systemische bèta-blokkade kunnen worden versterkt als Fixaprost aan patiënten wordt gegeven die al een orale bèta-adrenerge blokker krijgen; het gebruik van twee of meer lokale bèta-adrenerge blokkers wordt daarom niet aanbevolen.

Mydriasis als gevolg van het gelijktijdige gebruik van oogheelkundige bètablokkers en adrenaline (epinefrine) is af en toe gemeld.

Een hypertensieve reactie na abrupt stoppen met clonidine kan worden versterkt bij gebruik van bètablokkers.

Bètablokkers kunnen het hypoglykemische effect van antidiabetica versterken. Bètablokkers kunnen de tekenen en symptomen van hypoglykemie maskeren (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Latanoprost

Er bestaan geen adequate gegevens over het gebruik van latanoprost bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben schadelijkheid voor de voortplanting aangetoond (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico bij mensen is niet bekend.

Timolol

Er bestaan geen adequate gegevens over het gebruik van timolol bij zwangere vrouwen. Timolol dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk. Zie rubriek 4.2 voor een vermindering van de systemische opname.

Uit epidemiologische onderzoeken zijn geen misvormingen gebleken, maar ze tonen wel een risico aan op groeiachterstand in de baarmoeder wanneer bètablokkers oraal worden toegediend. Bovendien zijn tekenen en symptomen van bètablokkade (bijvoorbeeld bradycardie, hypotensie, ademhalingsnood en hypoglykemie) waargenomen bij pasgeborenen wanneer bètablokkers tot aan de bevalling werden toegediend. Als Fixaprost tot aan de bevalling wordt toegediend, dient de pasgeborene de eerste levensdagen nauwlettend te worden gecontroleerd.

Vandaar dat Fixaprost niet dient te worden gebruikt tijdens de zwangerschap (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Bètablokkers worden uitgescheiden in de moedermelk. Bij therapeutische doses van timolol in oogdruppels is het echter niet waarschijnlijk dat voldoende hoeveelheden in de moedermelk aanwezig zouden zijn om klinische symptomen van bèta-blokkade op te wekken bij de zuigeling. Zie rubriek 4.2 voor een vermindering van de systemische opname.

Latanoprost en zijn metabolieten kunnen in de moedermelk overgaan.

Daarom dient Fixaprost niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

In dierstudies is noch voor latanoprost noch voor timolol enig effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid aangetoond.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Fixaprost heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Instillatie van oogdruppels kan leiden tot een voorbijgaand wazig zien. Patiënten dienen geen voertuigen te besturen of machines te bedienen, totdat dit over is.

4.8 Bijwerkingen

De meeste bijwerkingen van latanoprost houden verband met het oculaire systeem. Uit gegevens van de extensiefase van de belangrijkste onderzoeken met het gecombineerde latanoprost/timolol

referentieproduct met conserveermiddel is gebleken dat 16-20% van de patiënten een toegenomen irispigmentatie ontwikkelde, die blijvend kan zijn. In een open 5 jaar durende veiligheidsstudie met latanoprost ontwikkelde 33% van de patiënten irispigmentatie (zie rubriek 4.4). Andere oculaire bijwerkingen zijn over het algemeen van voorbijgaande aard en treden na toediening van de dosis op. Van timolol zijn de ernstigste bijwerkingen systemisch van aard, met inbegrip van bradycardie, aritmie, congestief hartfalen, bronchospasme en allergische reacties.

Zoals andere lokale oogheelkundige middelen, wordt timolol in de systemische bloedsomloop opgenomen. Dit kan soortgelijke bijwerkingen veroorzaken zoals deze die worden waargenomen bij systemische bètablokkers. De incidentie van systemische bijwerkingen na lokale oogheelkundige toediening is lager dan bij systemische toediening. De vermelde bijwerkingen omvatten bijwerkingen die binnen de klasse van oogheelkundige bètablokkers worden waargenomen.

Behandelingsgerelateerde bijwerkingen uit klinisch onderzoek met het gecombineerde latanoprost/timolol referentieproduct met conserveermiddel zijn hieronder opgesomd.

De bijwerkingen zijn als volgt geclassificeerd volgens hun frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$). Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen waargenomen in klinische studies

| Systeem/orgaanklassen | Zeer vaak $\geq 1/10$ | Vaak $\geq 1/100, < 1/10$ | Soms $\geq 1/1.000, < 1/100$ |
|--------------------------------|--------------------------|--|---|
| Zenuwstelselaandoeningen | | | Hoofdpijn |
| Oogaandoeningen | Irishyperpigmentatie | Oogpijn, oogirritatie (inclusief steken, branden, jeuken, corpusalienum-gevoel | Hoornvlies-aandoeningen, conjunctivitis, blefaritis, hyperemie van het oog, wazig zien, verhoogde tranenvloed |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | | Rash, pruritus |

Daarnaast zijn in zowel klinische studies, spontane meldingen als in de beschikbare literatuur bijwerkingen gerapporteerd die specifiek zijn voor het gebruik van de individuele componenten van Fixaprost.

Voor latanoprost zijn dit:

Bijwerkingentabel 2: Latanoprost

| Systeem/orgaanklassen | Bijwerkingen |
|---------------------------------------|---|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | Herpetische keratitis |
| Zenuwstelselaandoeningen | Duizeligheid |
| Oogaandoeningen | Veranderingen in de wimpers en het vellushaar (toegenomen lengte, dikte, pigmentatie, en aantal wimperharen); keratitis punctata, periorbitaal oedeem; iritis; uveïtis; macula-oedeem, inclusief cystoïd macula-oedeem; droge ogen; keratitis; cornea-oedeem; cornea-erosie; trichiase; iriscyste; fotofobie; periorbitale en ooglidwijzigingen die aanleiding geven tot een verdieping van de ooglidpleet; ooglidooedeem; gelokaliseerde huidreactie op de oogleden; |

| | |
|--|--|
| | pseudopemfigoïd van de oculaire conjunctiva; verdonkering van de huid van de oogleden |
| Hartaandoeningen | Angina pectoris; instabiele angina pectoris; hartkloppingen |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Astma; astma verergering; dyspnoe |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Misselijkheid; braken |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | Myalgie; artralgie |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Pijn op de borst |

Voor timolol zijn dit:

Bijwerkingentabel 3: Timololmaleaat (oculaire toediening)

| Systeem/orgaanklassen | Bijwerkingen |
|--|---|
| Immuunsysteemaandoeningen | Systemische allergische reacties, inclusief anafylactische reactie, angio-oedeem, urticaria, gelokaliseerde en gegeneraliseerde huiduitslag, pruritus |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Hypoglykemie |
| Psychische stoornissen | Geheugenverlies, slapeloosheid, depressie, nachtmerries, hallucinatie |
| Zenuwstelselaandoeningen | Cerebrovasculair accident, cerebrale ischemie, duizeligheid, toename van tekenen en symptomen van myasthenia gravis, paresthesie, hoofdpijn, syncope |
| Oogaandoeningen | Loslating van de choroïdea na filtratiechirurgie (zie rubriek 4.4), cornea-erosie, keratitis, diplopie, verminderde gevoeligheid van het hoornvlies, tekenen en symptomen van oogirritatie (bijvoorbeeld een brandend, stekend, jeukend, tranend gevoel en roodheid), droge ogen, ptose, blefaritis, wazig zien |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | Tinnitus |
| Hartaandoeningen | Hartstilstand, hartfalen, atrioventriculair blok, congestief hartfalen, pijn op de borst, aritmie, bradycardie, oedeem, hartkloppingen |
| Bloedvataandoeningen | Koude handen en voeten, hypotensie, fenomeen van Raynaud |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Bronchospasme (vooral bij patiënten met bestaande bronchospastische ziekte), hoest, dyspnoe |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Buikpijn, braken, diarree, droge mond, dysgeusie, dyspepsie, misselijkheid |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Huiduitslag, psoriasiforme huiduitslag, verergering van psoriasis, alopecie |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | Myalgie |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | Seksuele disfunctie, verminderd libido |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Asthenie, vermoeidheid |

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen

te melden via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens bekend van overdosering met Fixaprost bij mensen.

Symptomen

De symptomen van een systemische overdosis met timolol zijn: bradycardie, hypotensie, bronchospasmen en hartstilstand.

Behalve oogirritatie en conjunctivale hyperemie zijn geen andere oculaire of systemische bijwerkingen bekend indien latanoprost wordt overgedoseerd.

Behandeling

Wanneer symptomen van overdosering zich voordoen, dienen symptomatische en ondersteunende maatregelen getroffen te worden.

Als latanoprost per ongeluk is ingenomen, kan de volgende informatie zinvol zijn:

Studies hebben aangetoond dat timolol niet goed dialyseerbaar is. Maagspoeling indien nodig.

Latanoprost ondergaat een uitgebreid first-pass effect in de lever. Intraveneuze infusie van 3 microgram/kg bij gezonde vrijwilligers gaf geen symptomen, maar een dosis van 5,5-10 microgram/kg veroorzaakte misselijkheid, buikpijn, duizeligheid, vermoeidheid, opvliegers en transpireren. Deze bijwerkingen waren mild tot matig ernstig en verdwenen zonder behandeling binnen vier uur na beëindiging van de infusie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Oogheelkundige bètablokkers - timololcombinaties, ATC-code: S01ED51.

Werkingsmechanisme

Fixaprost bestaat uit twee werkzame bestanddelen: latanoprost en timololmaleaat. Deze twee componenten verminderen een verhoogde intraoculaire druk (IOD) door verschillende werkingsmechanismen en het gecombineerde effect resulteert in een additionele verlaging van de IOD ten opzichte van de beide bestanddelen afzonderlijk.

Latanoprost, een prostaglandine F_{2α}-analoog, is een selectieve prostanoid-FP-receptoragonist die de IOD verlaagt door het bevorderen van de uitstroom van kamerwater. Het voornaamste werkingsmechanisme is een verhoogde uveosclerale uitstroom. Additioneel is er bij mensen enige toename van de uitstroomcapaciteit (door een vermindering van de trabeculaire weerstand) waargenomen. Latanoprost heeft geen significant effect op de productie van kamerwater, de bloedwaterbarrière of de intraoculaire bloedcirculatie. Met behulp van fluoresceïne angiografie is geen effect aangetoond op de retinale vaten van chronisch met latanoprost behandelde apenogen die een extracapsulaire lensextractie hadden ondergaan. Tijdens kortdurende behandeling veroorzaakte latanoprost geen fluoresceïne lekkage in het achterste segment van pseudofake humane ogen.

Timolol is een bèta-1 en bèta-2 (niet-selectieve) adrenerge receptorantagonist zonder significante intrinsieke sympaticomimetisch, direct myocardonderdrukkende of membraanstabilerende activiteit.

Timolol verlaagt de IOD door het onderdrukken van de productie van kamerwater in het ciliaire epitheel.

Het precieze werkingsmechanisme is niet opgehelderd, maar remming van de toegenomen cyclische AMP-synthese, veroorzaakt door endogene bèta-adrenerge stimulatie is waarschijnlijk. Er is niet aangetoond dat timolol de permeabiliteit van de bloed-waterbarrière voor plasma-eiwitten significant beïnvloed. Bij konijnen had timolol geen effect op de regionale oculaire bloedcirculatie na chronische behandeling.

Farmacodynamische effecten

Klinische effecten

In dose-finding studies gaf het gecombineerde latanoprost/timolol referentieproduct met conserveermiddel een significant grotere daling van de gemiddelde dagelijkse IOD te zien in vergelijking met eenmaal daags latanoprost en timolol als monotherapie. In twee goed gecontroleerde, dubbelblinde, zes maanden durende studies is het IOD verlagende effect van het gecombineerde latanoprost/timolol referentieproduct met conserveermiddel vergeleken met latanoprost en timolol monotherapie bij patiënten met een IOD van tenminste 25 mm Hg of hoger. Na een 2-4 weken durende run-in behandeling met timolol (gemiddelde IOD verlaging van 5 mm Hg na inclusie), zijn additionele verlagingen van de gemiddelde dagelijkse IOD van 3,1, 2,0 en 0,6 mm Hg waargenomen na 6 maanden behandelen met respectievelijk het gecombineerde latanoprost/timolol referentieproduct met conserveermiddel, latanoprost en timolol (tweemaal daags). Het IOD-verlagende effect van het gecombineerde latanoprost/timolol referentieproduct met conserveermiddel bleef ook in de 6 maanden durende open-label voortzetting van deze studie gehandhaafd.

Bestaande gegevens wijzen erop dat om de IOD te verlagen 's avonds doseren effectiever kan zijn dan 's ochtends doseren. Bij de afweging of een ochtend- of avonddosering dient te worden aanbevolen, dient echter voldoende rekening te worden gehouden met de levensstijl van de patiënt en zijn vermoedelijke therapietrouw.

Men dient erop bedacht te zijn dat resultaten uit onderzoeken erop wijzen dat het gebruik van de gescheiden toediening van tweemaal daags timolol en eenmaal daags latanoprost nog steeds efficiënt kan zijn, wanneer de vaste combinatie onvoldoende werkzaam is.

Binnen een uur begint het gecombineerde latanoprost/timolol referentieproduct met conserveermiddel te werken en het maximale effect wordt binnen zes tot acht uur bereikt. Een adequate IOD-verlaging is aangetoond tot 24 uur na dosering na meermalige toediening.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Conserveermiddelvrije Fixaprost werd geëvalueerd in een gerandomiseerde, geblindeerde studie in vergelijking met het gecombineerde latanoprost/timolol 50 microgram/5 mg per ml referentieproduct met conserveermiddel, bij 242 patiënten met oculaire hypertensie en open-kamerhoekglaucoom, waarvan bewezen was dat deze onvoldoende onder controle was met monotherapie. Voor de start van de studie werden de patiënten behandeld en waren onder controle met het referentieproduct of generieke geneesmiddelen (vaste combinatie latanoprost/timolol 50 microgram/5 mg per ml oogdruppels met conserveermiddel) gedurende minstens 2 maanden.

De primaire werkzaamheidsvariabele was de verandering in de intraoculaire druk (IOD) tussen baseline en Dag 84.

Op Dag 84 bedroeg de gemiddelde verandering van de baseline IOD -0,49 mm Hg met Fixaprost, wat vergelijkbaar was met het gecombineerde latanoprost/timolol 50 microgram/5 mg per ml referentieproduct met conserveermiddel.

| Slechtste oog (mITT populatie) | | Fixaprost | Referentieproduct |
|---------------------------------------|----------------------------------|--|--|
| Baseline (D0) | n Gemiddelde ± SD | 124 15,6 ± 2,1 | 112 15,7 ± 2,1 |
| D84 | n Gemiddelde ± SD | 122 15,1 ± 2,4 | 110 15,2 ± 2,2 |
| Gemiddelde verandering (D0 – D84) | n Gemiddelde ± SD [95% BI] | 122 -0,49 ± 1,80 [-0,81; -0,17] | 110 -0,49 ± 2,25 [-0,92; -0,07] |

| | | |
|----------------------|---|--|
| Statistische analyse | Aangepast gemiddeld verschil ± (SE) [95% BI] | 0,01 ± 0,25 [-0,48; 0,50] |
|----------------------|---|--|

BI=betrouwbaarheidsinterval; N=aantal patiënten in behandelgroep; mITT=modified intent-to-treat; n=aantal patiënten met gegevens; SE=standard error; SD=standard deviation

Deze klinische studie van drie maanden toonde geen andere oculaire bijwerkingen voor Fixaprost naast degene die reeds goed gedocumenteerd waren met het BAK-geconserveerd latanoprost/timolol referentieproduct. In vergelijking met het referentieproduct werd Fixaprost met minder subjectieve symptomen geassocieerd op het moment van instillatie op D84 (irritatie/brandend gevoel/prikkend gevoel: 20,5% versus 41,8%, $p < 0,001$; jeuk: 4,9% versus 13,9%, $p = 0,010$), wat ook het geval was voor de subjectieve symptomen doorheen de dag onafhankelijk van de instillatie (irritatie/brandend gevoel/prikkend gevoel: 7,4% versus 12,7%, $p = 0,094$; jeuk: 1,6% versus 13,6%, $p < 0,001$) in vergelijking met het referentieproduct.

Enkele systemische bijwerkingen, reeds wel bekend voor timolol, maar niet waargenomen in de klinische studies met het gecombineerde latanoprost/timolol referentieproduct met conserveermiddel (zie rubriek 4.8), werden waargenomen met als frequentie 'soms': dysgeusie, aritmie en vermoeidheid.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Latanoprost

Absorptie

Latanoprost is een isopropylester prodrug dat op zich inactief is, maar middels hydrolyse door esterases in de cornea tot het zuur van latanoprost, biologisch actief wordt. De prodrug wordt goed geabsorbeerd door de cornea en alle geneesmiddel dat in het kamerwater komt, wordt gehydrolyseerd tijdens de passage door de cornea.

Distributie

Studies bij de mens tonen aan dat de maximale concentratie in het kamerwater, bij benadering 15-30 ng/ml, ongeveer twee uur na lokale toediening van alleen latanoprost wordt bereikt. Na lokale toediening bij apen wordt latanoprost primair verdeeld in het voorste segment, de conjunctiva en de oogleden.

Het zuur van latanoprost heeft een plasmaklaring van 0,40 l/uur/kg en een klein verdelingsvolume van 0,16 l/kg, hetgeen resulteert in een korte plasmahalfwaardetijd van 17 minuten. Na lokale oculaire toediening is de systemische biologische beschikbaarheid van het zuur van latanoprost 45%. Het zuur van latanoprost is voor 87% aan plasma-eiwitten gebonden.

Biotransformatie en eliminatie

Er vindt nagenoeg geen afbraak van het zuur latanoprost in het oog plaats. Het metabolisme vindt met name in de lever plaats. De belangrijkste metabolieten, de 1,2-dinor- en 1,2,3,4-tetranormetabolieten, hebben geen of slechts een zwakke biologische activiteit in dierproeven en worden voornamelijk in de urine uitgescheiden.

Timolol

Absorptie en distributie

De maximale concentratie timolol in het kamerwater wordt ongeveer 1 uur na lokale toediening van de oogdruppels bereikt. Een gedeelte van de dosis wordt systemisch geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentratie van 1 ng/ml wordt 10 tot 20 minuten na lokale toediening van een oogdruppel in ieder oog eenmaal per dag bereikt (300 microgram/dag).

Biotransformatie

De halfwaardetijd van timolol in plasma is ongeveer zes uur. Timolol wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd.

Eliminatie

De metabolieten worden samen met onveranderd timolol in de urine uitgescheiden.

Gecombineerd latanoprost/timolol referentieproduct met conserveermiddel

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Er zijn geen farmacokinetische interacties waargenomen tussen latanoprost en timolol, hoewel er ongeveer een verdubbeling van de spiegel van het zuur van latanoprost in het kamerwater 1-4 uur na toediening van het gecombineerde latanoprost/timolol referentieproduct met conserveermiddel te zien was in vergelijking met monotherapie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Zowel het oculaire als het systemische veiligheidsprofiel van de afzonderlijke bestanddelen zijn goed vastgelegd. Er zijn bij konijnen die lokaal werden behandeld met de vaste combinatie of met gelijktijdig gebruik van latanoprost en timolol oogdruppels geen oculaire of systemische bijwerkingen waargenomen. Farmacologische veiligheidsstudies, genotoxiciteitsstudies en carcinogeniteitsstudies met elk van de bestanddelen hebben geen bijzondere gevaren voor de mens aan het licht gebracht. Latanoprost had geen effect op de wondheling in de cornea bij het konijn; timolol daarentegen remde dit proces bij konijnenogen en apenogen wanneer het vaker dan eenmaal daags werd toegediend.

Latanoprost had geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid van ratten en geen effect op de teratogene potentie bij ratten en konijnen. Bij ratten werd geen embryotoxiciteit waargenomen na intraveneuze doses tot 250 microgram/kg/dag. Echter, latanoprost had een embryofetale toxiciteit, gekarakteriseerd door een toegenomen incidentie van late resorptie en abortus en door een verminderd foetaal gewicht bij konijnen in doseringen van 5 microgram/kg/dag (ongeveer 100 maal de klinische dosering) en hoger. Timolol had geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid van ratten en geen effect op de teratogene potentie bij muizen, ratten en konijnen.

Oculaire toxiciteit

De oculaire toediening van Fixaprost-oogdruppels aan dieren, twee keer per dag gedurende 28 dagen toonde geen enkel lokaal of systemisch toxisch effect aan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Macrogolglycerolhydroxystearaat
Sorbitol
Macrogol
Carbomeer
Dinatriumedetaat
Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)
Water voor injecties

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar.

Na opening van het sachet: gebruik de verpakkingen voor éénmalig gebruik binnen 1 maand.

Na opening van de verpakking voor éénmalig gebruik: onmiddellijk gebruiken en de verpakking weggooien na gebruik.

De ongebruikte verpakkingen voor éénmalig gebruik moeten worden bewaard in het geopend sachet om ze te beschermen tegen licht.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. De verpakking voor éénmalig gebruik in het sachet bewaren ter bescherming tegen licht. Zie rubriek 6.3 voor bewaring na eerste opening van het geneesmiddel.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

5 verpakkingen voor éénmalig gebruik (LDPE) met 0,2 ml oogdruppeloplossing zijn verpakt in een sachet (polyethyleen/aluminium/polyester).

Verpakkingsgrootten: 30 (6x5) of 90 (18x5) verpakkingen voor éénmalig gebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Laboratoires THEA
12 rue Louis Blériot
63017 Clermont-Ferrand Cedex 2
Frankrijk

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE532880

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLE NING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 augustus 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 03/2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het FAGG (www.fagg-afimps.be).